Дмитриев Е.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Dmitriev E.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Эффективность вторичной профилактики геморрагических осложнений и фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А

Effectiveness of Secondary Prophylaxis and Pharmacokinetics
of Factor VIII in Children with Severe Haemophilia A

Резюме

Цель. Изучить возможности повышения эффективности вторичной профилактики кровотечений на основании определения фармакокинетики фактора свертывания крови VIII (ФVIII) и определения времени достижения остаточной активности ФVIII 1% после введения очередной профилактической дозы концентрата фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А.

Материалы и методы. Среди 52 мальчиков-подростков с тяжелой гемофилией А (базовая активность ФVIII <1%) в зависимости от временного интервала между профилактическими инъекциями фактора VIII и наличием кровотечений, спонтанных или ассоциированных с повышенной физической активностью, в течение года вторичной профилактики, предшествовавшего фармакокинетическому исследованию, выделено 5 групп.

Результаты. После введения очередной профилактической дозы ФVIII 46,0 (38,0–55,0) МЕ/кг (медиана, 10-й и 90-й процентиля) каждые 72 часа расчетное время достижения активности фактора ФVIII 1% составило 82,5 (73,5–93,5) часа у 20 детей, не имевших кровотечений (группа 1). У 13 мальчиков (группа 2), имевших в течение года от 1 до 12 случаев спонтанных кровотечений, время достижения активности 1% составило 68 (61,0–80,0) часов после введения дозы ФVIII 39,0 (28,0–51,0) МЕ/кг. Активность 1% была достигнута через 111,0 (109,0–128,0) часа у 5 детей (группа 3), не имевших кровотечений на фоне вторичной профилактики, 48,0 (40,0–54,0) МЕ/кг каждые 96 часов. У 6 мальчиков (группа 4), имевших от 2–8 геморрагических эпизодов, связанных с повышенной физической активностью, за год на фоне введения 50,0 (32,0–54,0) МЕ/кг каждые 96 часов расчетное время достижения активности 1% составило 111,0 (102,0–134,0) часа. В 5-й группе 8 детей, получавших профилактическое лечение КФСФ ФVIII в дозе 58,0 (45,0–68,0) МЕ/кг каждые 48 часов и не имевших каких-либо геморрагических осложнений, при расчетном времени достижения активности фактора ФVIII 1% – 65,0 (48,0–71,0) часа. У пациентов 1, 3 и 5-й групп, не имевших на протяжении года вторичной профилактики кровотечений, расчетное время достижения порогового значения активности фактора VIII 1% превышало временной интервал между введениями профилактической дозы. Для пациентов 2-й группы, имевших в течение года вторичной профилактики спонтанные кровотечения, время достижения активности фактора VIII 1% было меньше, чем интервал между

профилактическими введениями. Время достижения остаточной активности 1% у пациентов, имевших кровотечения, ассоциированные с повышенной физической активностью (4-я группа), значительно превышало временной интервал между профилактическими инъекциями FVIII.

Заключение. Разработан оригинальный метод, позволяющий рассчитать время достижения заданного порогового значения коагуляционной активности после введения исследуемой дозы концентрата фактора свертывания крови VIII, что позволяет принять обоснованное решение о повышении или снижении профилактической дозы КФСК фактора VIII.

Ключевые слова: дети, гемофилия А, вторичная профилактика кровотечений, фактор VIII, фармакокинетика.

Abstract

Purpose. To improve the effectiveness of secondary prophylaxis based on time to reach FVIII activity of 1% in children with severe haemophilia A during long-term prophylaxis.

Materials and methods. Data were analysed for 52 haemophilia A patients included in the Belarus Register of Patients with Congenital Clotting Disorders who had received regular prophylaxis with octanate. A PK assessment was performed after administration of a scheduled prophylactic octanate dose. Data are expressed as median (10th and 90th percentile). Additionally, determination of the time, when activity of FVIII will be closed to 1% after regular prophylactic administration of FVIII concentrate.

Results. After the administration of the regular prophylactic dose of FVIII concentrate 46,0 (38,0–55,0) IU/kg (median, 10th and 90th percentiles) every 72 hours, factor VIII activity 1% was achieved in a 82,5h (73,5–93,5) in 20 children; these patients did not have bleeding episodes (group 1) during the previous year of secondary prophylaxis. In 13 boys (group 2) who had from 1 to 12 spontaneous bleedings during the year, the time of FVIII activity 1% was achieved in a 68h (61,0–80,0) after the administration of 39,0 (28,0–51,0) IU/kg of FVIII every 72 hours. FVIII Activity closed to 1% was achieved in a 111,0 (109,0–128,0) hours in 5 children (group 3) who did not have bleedings during one year of prophylactic treatment 48,0 (40,0–54,0) IU/kg every 96 hours. Six boys (group 4) had only injuries, associated with increased physical activity, from 2 to 8 bleedings episodes per year on the background of administration of 50,0 (32,0–54,0) IU/kg every 96 hours. The time to 1% activity of FVIII was 111,0 (102,0–134,0) hours. Eight children (group 5) received prophylactic treatment with FVIII at a dose of 58,0 (45,0–68,0) IU/kg every 48 hours and had no bleedings. The time to 1% of FVIII activity 1% in the fifth group was 65,0 (48,0–71,0) hours. Patients from group 1, 3, and 5, who did not have any bleedings during the year, the estimated time closed to 1% of FVIII activity was longer, than the time between regular prophylactic injections of FVIII dose. Patients from the second group who experienced the spontaneous bleedings during the year of secondary prophylaxis had the time of 1% less than the interval between administrations of FVIII dose. An increasing of prophylactic dose of FVIII will be justified in patients from second group, without changes in a time between injections. For patients from Group 4, who had no spontaneous bleedings, and had only after increased physical activity, time to 1% FVIII was also longer than the dosing interval between injections, indicating that there is no need to change dose and time interval and need to decrease physical activity.

Conclusion. An original method has been developed that allows one to calculate the time to reach a predetermined threshold value of coagulation activity after administration of the studied dose of a concentrate of coagulation factor VIII. In addition to the main pharmacokinetic parameters, it is necessary to determine the estimated time during which the activity of the factor VIII will decrease to 1% or 2%, which will make it possible to make an informed decision on increasing or decreasing the prophylactic dose of factor VIII.

Keywords: children, hemophilia A, secondary rhythlacticism of bleeding, factor VIII, pharmacokinetics.

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная концепция оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией предусматривает профилактическое введение лекарственных средств, содержащих концентрат фактора свертывания крови (КФСК), с заместительной целью. Ведущими специалистами в области свертывания крови P. Collins, K. Fischer, M. Morfini, V. Blanchette, S. Björkman высказано мнение о целесообразности профилактического введения КФСК фактора VIII в дозе 25–40 МЕ/кг 3 раза в неделю при гемофилии А [1–4].

Перевод пациентов на введение КФСК ФVIII через фиксированный отрезок времени с учетом фармакокинетических исследований позволил улучшить ситуацию, полностью не предотвратив появление спонтанных кровотечений [5, 6]. Исследователями доказано, что способность к элиминации ФVIII зависит от величины дозы и фармакокинетических особенностей введенного лекарственного средства, полученного из донорской плазмы или с помощью рекомбинантных технологий [6, 7]. Период полураспада ФVIII у взрослых пациентов длиннее, чем у детей первых 6 лет жизни [7, 9]. Существенное влияние на гемостатический эффект также оказывает и объем распределения, связанный с массой тела пациента [7].

При регистрации минимальной активности ФVIII через фиксированный отрезок времени (48, 72 или 96 часов) лишь у части пациентов остаточная активность превышает 1%. Заранее предугадать это время невозможно, а дополнительное увеличение количества образцов исследуемой крови ребенка представляет этическую проблему.

Проведение профилактики без эпизодов кровотечений определило необходимость индивидуального выбора дозы и расчета кратности введения концентрата ФVIII у детей с тяжелой гемофилией А.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности повышения эффективности вторичной профилактики кровотечений на основании оценки фармакокинетики и определения времени достижения активности ФVIII менее 1% после введения очередной профилактической дозы у детей с тяжелой гемофилией А.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным регистра Республики Беларусь для пациентов с врожденными нарушениями свертывания крови на учете в ГУ «Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» на конец 2018 года в возрасте до 18 лет с гемофилией А состояло 106 мальчиков, из них с тяжелой (базовая активность фактора VIII менее 1%) формой заболевания 66 пациентов. Профилактику ингибиторной формы гемофилии путем введения КФСК ФVIII в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю получают 14 детей в возрасте 1–3 лет. Вторичную профилактику кровотечений на основе оценки фармакокинетического ответа на введение КФСК ФVIII получают 52 мальчика в возрасте от 4 до 18 лет. Все 52 пациента, включенных в исследование, с 2013 по 2017 год получали вторичную профилактику геморрагических осложнений путем систематического

введения лекарственного средства, содержащего концентрат фактора свертывания крови VIII (октанат), разрешенный МЗ Республики Беларусь для применения у детей, в том числе для профилактического лечения. Режим вторичной профилактики геморрагических осложнений предусматривал введение концентрата фактора свертывания крови (КФСК) VIII до 50 МЕ/кг (в разовой дозе, равной содержанию целого числа флаконов с учетом фасовки) через интервал времени (48–72–96 часов), определенный опытным путем. Фармакокинетическое исследование выполняли в день введения очередной профилактической дозы. Через 48, 72, или 96 часов после предшествовавшего введения профилактической дозы определяли титр ингибиторов к фактору FVIII, остаточную (исходную) активность фактора VIII, после чего однократно вводили очередную профилактическую дозу лекарственного средства, содержащего концентрат фактора свертывания крови VIII. Через 15 минут регистрировали степень прироста, а на протяжении последующих 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, 72-го (при необходимости 96-го) часов динамику снижения коагуляционной активности. Время достижения активности фактора VIII близкой к 1% было конечной точкой оценки фармакокинетики. Все исследования выполнены после оформления информированного согласия родителей (а при необходимости и детей) в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным этическим комитетом центра 18.02.2013.

Среди 52 пациентов в зависимости от временного интервала между профилактическими инъекциями и наличия геморрагических эпизодов, спонтанных и также связанных с повышенной физической активностью, в течение года вторичной профилактики, предшествовавшего фармакокинетическому исследованию, выделено 5 групп. У 20 пациентов первой подгруппы через 72 часа после введения очередной профилактической дозы активность фактора FVIII превышала 1%. Дети не имели кровотечений на протяжении года, предшествовавшего фармакокинетическому исследованию. Во вторую группу включены 13 мальчиков, у которых после введения очередной профилактической дозы через 72 часа активность фактора FVIII была близка 1%. У всех детей второй группы зарегистрировано от 1 до 12 случаев спонтанных кровотечений за предшествовавший год. У 5 пациентов третьей группы, не имевших кровотечений за прошедший год, через 96 часов после введения очередной профилактической дозы активность фактора FVIII превышала 1%. В четвертую подгруппу вошло 6 пациентов, у которых через 96 часов после введения очередной профилактической дозы, активность FVIII была близка 1%. Пациенты имели от 2 до 8 геморрагических эпизодов на протяжении года, предшествовавшего регистрации ответа. Во всех случаях кровотечения были связаны с повышенной физической активностью. Пятую группу составили 8 детей, у которых через 48 часов после очередного введения профилактической дозы, активность FVIII превышала 1%, все не имели геморрагических осложнений. Среди 8 детей 5 подгруппы у 5 пациентов в анамнезе ингибиторная форма тяжелой гемофилии А с титром ингибитора более 10 BU/ml. Все 5 успешно завершили процедуру индукции иммунологической толерантности и на протяжении более 2 лет находились на вторичной профилактике.

У 3 пациентов пятой группы в анамнезе зарегистрирована потеря коагуляционного ответа на вводимый КФСК ФVIII и выявлен транзиторный ингибитор с титром от 0,6 до 1,7 BU/ml, что стало основанием для временного перерыва на 6–12 месяцев во введении КФСК фактора ФVIII. Эти трое детей получали по факту кровотечения лекарственные средства, содержащие факторы свертывания крови с «шунтирующим» механизмом действия. После перерыва во введении концентрата ФVIII зарегистрировано восстановление коагуляционной толерантности, что позволило возобновить через 6–12 месяцев вторичную профилактику кровотечений путем введения лекарственных средств, содержащих фактор ФVIII.

Коагулологические исследования выполнены автоматическим коагулометром ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (USA) с использованием оригинальных реагентов Instrumentation Laboratory. Коагулологическое исследование включало, кроме регистрации «рутинных» хронометрических показателей, определение активности фактора VIII одностадийным клоттинговым методом. Ингибитор к фактору VIII в единицах Bethesda (BU/ml) определяли методом M. Kasper (1968) с поправкой Nijmegen modification [6]. Для исследований на каждом этапе набирали 1,5 мл стабилизированной венозной крови, взятой путем пункции периферической вены без наложения жгута.

Фармакокинетическое (ФК) исследование коагуляционного фактора VIII выполнено в соответствии с рекомендациями комитета по стандартизации Международного общества Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [7, 8]. Расчеты фармакокинетических параметров произведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Перечень фармакокинетических характеристик фактора VIII включал: расчет клиренса (Cl, мл×час⁻¹×кг), объема распределения (Vd, мл×кг⁻¹), периода полураспада ($T_{1/2} = \ln 2 / K_{el} = 0,693 \times K_{el}^{-1}$, час), показателя (R) – восстановления коагуляционной активности (Recovery in vivo, Cmax %/ME×кг⁻¹), с использованием трапезоидального правила рассчитана площадь под фармакокинетической кривой (area-under-the-time-versus-concentration curve, AUC), ME×мл⁻¹×час. Для нивелирования влияния дозы препарата на величину AUC рассчитан нормализованный показатель ($AUC_{Normal} \% \times \text{час} \times \text{ME}^{-1} \times \text{кг}$).

Дополнительно разработанным нами оригинальным методом рассчитано время (t_z) достижения остаточной активности, равной 1% и 2%, после введения очередной профилактической дозы. Расчет времени в часах осуществляли по формуле:

$$t_z = 0,25 + \left(\frac{1}{-k} \right) \times \ln \left(\frac{T_n}{R \times \text{ME} / \text{кг}} \right),$$

где R – показатель восстановления коагуляционной активности (Recovery in vivo), равный отношению максимальной коагуляционной активности (Cmax, %), зарегистрированной через 15 минут после завершения введения очередной профилактической дозы КФСК VIII с учетом массы тела пациента (ME/кг);

T_n – пороговое значение (в данном случае $T_n=1$ или $T_n=2$) остаточной активности (%), время достижения которой определяют после введения на единицу массы тела исследуемой профилактической дозы (МЕ/кг);

k – константа элиминации, величину которой находят из уравнения экспоненциальной линии тренда фармакокинетического графика снижения коагуляционной активности, построенного с помощью программы Excel.

В зависимости от клинической ситуации величину планируемой к введению профилактической дозы в МЕ/кг и пороговое значение остаточной активности (%) врач может выбрать самостоятельно.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы «Статистика 6.0». Результаты представлены как медиана (10-й и 90-й процентиля). Достоверность различия (для $p<0,05$) в сравниваемых выборках определена по двустороннему критерию Манна – Уитни (U-test), а для попарно связанных вариантов – по критерию Вилкоксона (T-test). Взаимосвязь анализируемых показателей определена по критерию Spearman rank (R).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты первой группы на протяжении 120 дней профилактического введения КФСК ФVIII с интервалом каждые 72 часа в течение года, предшествовавшего ФК-исследованию, не имели геморрагических осложнений. Через 72 часа после введения очередной дозы КФСК ФVIII, равной 46 (38,0–55,0) МЕ/кг, остаточная активность ФVIII составляла 1,5 (1,2–2,5)%. Через 15 минут после введения ФVIII в дозе 46 (38–55) МЕ/кг зарегистрировано повышение коагуляционной активности до 74,0 (60,0–103,0)%. Введение КФСК VIII из расчета 1 МЕ/кг сопровождалось восстановлением (Recovery in vivo) коагуляционной активности на 1,75 (1,61–2,4)%. Величина AUC_{Normal} 30,5 (20,0–40,0) % / $ME^{-1} \times кг$ не была связана ($R=-0,215$; $p=0,389$) с величиной дозы введенного КФСК ФVIII и зависела ($R=-0,591$; $p=0,009$) от клиренса 2,84 (2,03–3,53) $мл \times час^{-1} \times кг$. Период полужизни введенного фактора VIII составил 13,4 (11,8–14,3) часа (см. таблицу). Это соответствовало данным, приведенным в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства: AUC_{Normal} 33, 4 (19,5–50,2) $мл^{-1} \times час \times кг$ и $T_{1/2}=12,4$ (7,2–17,7) часа, Cl 3,2 (2,0–5,1) $мл \times час^{-1} \times кг$. Расчетное время достижения коагуляционной активности фактора VIII в крови реципиента, равной 1%, составило 82,5 (72,5–93,5) часа, что превышало интервал времени профилактического введения, равный 72 часам.

Пациенты второй группы на протяжении года, предшествовавшего ФК-исследованию, имели до 5,0 (1,0–12,0) кровотечения, что потребовало увеличения до 132,0 (120,0–152,0) дня введения КФСК ФVIII за год вместо 120 расчетных. Остаточная активность ФVIII 1,1 (0,9–1,9)% была зарегистрирована через 84,0 (72,0–96,0) часа после введения очередной профилактической дозы 39,0 (28,0–51,0) МЕ /кг, которая была меньше ($p=0,031$; U-test), чем у детей первой подгруппы 46 (38,0–55,0) МЕ/кг. В то же время на профилактическое введение 39,0 (28,0–51,0) МЕ/кг прирост активности ФVIII до 77,0 (62,0–123,0)% был таким же ($p=0,532$), как и

Фармакокинетическая характеристика пациентов на этапе вторичной профилактики кровотечений, Me (10-й и 90-й процентиля)

Pharmacokinetic characteristics on secondary prophylaxis of bleeding (median 10th and 90th percentiles)

Анализируемый признак	Активности фактора VIII достигла 1% через:				
	72 часа		96 часов		48 часов
	группа 1, n=20	группа 2, n=13	группа 3, n=5	группа 4, n=6	группа 5, n=8
Возраст, лет	9,5 (3,7–15,0) P1–2=0,228	10,0 (5,5–17,0)	11,0 (9,0–16,0) P3–1=0,486	9,0 (4,0–13,0) P3–4=0,431	10,2 (5,0–17,0) P5–1=0,806
Масса тела, кг	40,0 (18,0–67,0) P1–2=0,682	38,0 (19,8–72,0)	47,0 (25,5–78,0) P3–1=0,569	27,0 (18,0–63,0) P3–4=0,267	32,0 (19,0–67,0) P5–1=0,656
Базовая активность фактора VIII, %	0,7 (0,3–1,0) P1–2=0,457	0,7 (0,6–0,9)	0,7 (0,3–0,8) P3–1=0,948	0,7 (0,6–1,0) P3–4=0,055	0,6 (0,1–0,9) P5–1=0,227
Ингибиторы к фактору VIII, BU/ml	0 (0,0–0,07) P1–2=0,421	0,0 (0,0–0,2)	0	0	0,0 (0,0–0,5) P5–1=0,156
Кровотечений на профилактике за прошедший год, число случаев, n	0	5,0 (1,0–12,0)	0	5,5 (2,0–8,0)	0
Дней введения за прошедший год, n	120 (120,0–132,0) P1–2=0,01	132 (120,0–152,0)	90,0 (90,0–95,0) P3–1=0,001	120,0 (90,0–156,0) P3–4=0,047	180,0 (180,0–180,0) P5–1=0,001
Время от последнего введения до ФК-исследования, час (h)	72,0 (72,0–96,0) P1–2=0,218	84,0 (72,0–96,0)	96,0 (96,0–120) P3–1=0,007	96,0 (96,0–120) P3–4=0,931	48,0 (48,0–48,0) P5–1=0,001
Остаточная активность фактора VIII перед фармакокинетическим исследованием, % (IUxdl ⁻¹)	1,5 (1,2–2,5) P1–2=0,043	1,1 (0,9–1,9)	1,2 (1,4–3,5) P3–1=0,613	1,5 (0,8–2,3) P3–4=0,343	1,25 (1,0–2,4) P5–1=0,971
Профилактическая доза КФС VIII при регистрации ответа, МЕ/кг (IUxkg ⁻¹)	46,0 (38,0–55,0) P1–2=0,031	39,0 (28,0–51,0)	48,0 (40,0–54,0) P3–1=0,850	50,0 (32,0–54,0) P3–4=0,638	58,0 (45,0–68,0) P5–1=0,032
Показатель восстановления Recovery in Vivo, % / MExkg ⁻¹	1,75 (1,61–2,4) P1–2=0,891	1,87 (1,5–2,2)	2,05 (1,64–2,58) P3–1=0,752	2,1 (1,65–2,61) P3–4=0,431	1,32 (1,20–2,0) P5–1=0,013
Нормализованная площадь под фармакокинетической кривой, мл ⁻¹ хчасхкг (%xhхIU ⁻¹ хkg)	30,5 (20,0–40,0) P1–2=0,485	26,0 (18,0–41,0)	36,0 (27,0–38,0) P3–1=0,341	35,0 (25,0–60,0) P3–4=0,420	17,3 (9,5–25,0) P5–1=0,0007
Константа элиминации, Kel, час ⁻¹	0,052 (0,048–0,058) P1–2=0,003	0,061 (0,054–0,071)	0,036 (0,034–0,042) P3–1=0,004	0,038 (0,031–0,047) P3–4=0,071	0,075 (0,061–0,074) P5–1=0,0001
Клиренс, млхчас ⁻¹ хкг (mlхh ⁻¹ хkg)	2,84 (2,03–3,53) P1–2=0,527	3,46 (2,15–4,62)	2,34 (1,71–2,51) P3–1=0,004	1,89 (1,42–2,28) P3–4=0,343	4,76 (3,61–5,58) P5–1=0,0002

Окончание таблицы

Анализируемый признак	Активности фактора VIII достигла 1% через:				
	72 часа		96 часов		48 часов
	группа 1, n=20	группа 2, n=13	группа 3, n=5	группа 4, n=6	группа 5, n=8
Период полураспада, час Half-life (h)	13,4 (11,8–14,3) P1–2=0,027	11,5 (9,9–14,6)	19,1 (16,5–20,0) P3–1=0,001	18,5 (15,0–22,0) P3–4=0,638	10,5 (9,4–11,5) P5–1=0,001
Объем распределения, млхкг ⁻¹	52,0 (43,7–65,5) P1–2=0,505	53,7 (35,2–67,0)	48,0 (38,7–61,0) P3–1=0,617	48,7 (38,0–60,4) P3–4=0,431	75,8 (48,9–83,0) P5–1=0,041
Расчетное время достижения активности 1% фактора VIII, час	82,5 (73,5–93,5) P1–2=0,031	68,0 (61,0–80,0)	111,0 (109,0–128,0) P3–1=0,001	111,0 (102,0–134,0) P3–4=0,474	65,0 (48,0–71,0) P5–1=0,001
Расчетное время достижения активности 2% фактора VIII, час	71,5 (68,5–80,5) P1–2=0,0002	58,0 (52,0–68,0)	94,0 (93,0–118,0) P3–1=0,001	94,5 (87,0–115,5) P3–4=0,468	56,0 (42,0–69,0)
Назначена профилактическая доза КФСК VIII, МЕхкг ⁻¹	47,5 (33,0–58,0) P1–2=0,031 T-test P=0,109	60,0 (38,0–63,0) T-test P=0,005	36,0 (30,0–50,0) P3–1=0,067 T-test P=0,479	44,0 (25,0–57,0) P3–4=0,165 T-test P=0,078	58,0 (45,0–68,0) P5–1=0,001 T-test P=0,108
Назначен интервал введения, час	72	72	96	96	48
Предполагаемая годовая потребность, МЕхкг ⁻¹	5680,0 (3980,0–6920,0) P1–2=0,027	7058,0 (4400,0–7890,0)	3272,0 (2700,0–4350,0) P3–1=0,001	4607 (3080,0–5780,0) P3–4=0,0752	10440,0 (7800,0–15840,0) P5–1=0,001

Примечания: P – достоверность различия (U-test) соответствующих показателей между 1–2-й группами и 1–5-й группами; T-test – достоверность различия между величиной дозы КФСК VIII для проведения текущего ФК-исследования и величиной дозы КФСК VIII для профилактики кровотечений на предстоящий год.

у пациентов первой группы, 74,0 (60,0–103,0)%. На введение КФСК в дозе 1 МЕ/кг пациенты отвечали более выраженным повышением коагуляционной активности до 1,87 (1,5–2,2)% (p=0,891 по сравнению с первой группой). Объем распределения Vd=53,7 (35,2–67,0) млхкг⁻¹ был незначительно больше (p=0,505), чем у детей первой подгруппы, – 52,0 (43,7–65,5) млхкг⁻¹ и не отличался от теоретического 44,2 (43,7–56,7) млхкг⁻¹, рассчитанного с учетом массы тела и гематокритного показателя. Величина AUC_{Normal} 26,0 (18,0–41,0) мл⁻¹хчасхкг не отличалась (p=0,485) от аналогичного показателя у пациентов первой группы. На величину AUC_{Normal} существенное влияние (R=–0,672; p=0,023) оказывал клиренс 3,46 (2,15–4,62) млхчас⁻¹хкг и не влиял (R=0,290; p=0,380) период полужизни. T_{1/2}=11,5 (9,9–14,6) часа не зависел от количества введенного КФСК ФVIII (R=–0,217; p=0,497). Величина T_{1/2}=11,5 (9,9–14,6) часа была меньше (p=0,027) аналогичного показателя 13,4 (11,8–14,3) часа у пациентов первой группы. Расчетное время 68,0 (61,0–80,0) часа достижения коагуляционной активности фактора VIII, равной 1%, было значимо меньше (p=0,031), чем у пациентов первой группы, и зависело (R=0,934;

$p=0,005$) от более короткого периода полужизни и меньшей профилактической дозы ($R=0,734$; $p=0,025$), чем у пациентов первой группы.

Пациенты третьей группы на фоне 90 дней профилактического введения КФСК фактора ФVIII в дозе 48,0 (40,0–54,5) МЕ/кг не имели кровотечений. После введения очередной профилактической дозы КФСК фактора VIII 48,0 (40,0–54,0) МЕ/кг через 96,0 (96,0–120) часа остаточная активность фактора ФVIII составила 1,2 (1,4–3,5)%. Через 15 минут после введения 48,0 (40,0–54,0) МЕ/кг прирост коагуляционной активности достиг 98,0 (69,0–112,0)%, а показатель восстановления – 2,05 (1,64–2,58) % / МЕ $\times$ кг $^{-1}$. AUC_{Normal} 36,0 (27,0–38,0) мл $^{-1}\times$ час $\times$ кг ($p=0,341$) и период полужизни 19,1 (16,5–20,0) ч ($p=0,001$) превышали таковые, а клиренс 2,34 (1,71–2,51) мл $\times$ кг $^{-1}\times$ час $^{-1}$ был ниже ($p=0,004$), в связи с чем расчетное время 111,0 (109,0–128,0) ч достижения активности ФVIII 1% было больше ($p=0,001$), чем у детей первой группы, – 82,5 (73,0–93,5) часа после введения КФСК в сопоставимых дозах.

Пациенты четвертой группы на протяжении года профилактического введения 50,0 (32,0–54,0) МЕ/кг имели от 2 до 8 кровотечений. Суммарное количество дней введения составило 120,0 (90,0–156,0), что было больше ($p=0,047$), чем у детей третьей группы. Через 96,0 (96,0–120,0) часа после предшествовавшего введения очередной профилактической дозы КФСК остаточная активность ФVIII 1,5 (0,8–2,3)% была такой же, как и у детей третьей группы ($p=0,343$). На введение очередной профилактической дозы 50,0 (32,0–54,0) МЕ/кг прирост активности ФVIII достиг 106,5 (70,0–147,0)%, а показатель восстановления – 2,1 (1,65–2,61) % / МЕ $\times$ кг $^{-1}$. AUC_{Normal} 35,0 (25,0–60,0) мл $^{-1}\times$ час $\times$ кг ($p=0,420$), клиренс 1,89 (1,42–2,28) мл $\times$ кг $^{-1}\times$ час $^{-1}$ ($p=0,343$) и период полужизни 18,5 (15,0–22,0) часа ($p=0,638$) не отличались от таковых у детей третьей группы. После введения 50,0 (32,0–54,0) МЕ/кг расчетное 111,0 (102,0–134,0) часа время достижения активности ФVIII, равной 1%, было таким же ($p=0,474$), как и у детей третьей группы, – 111,0 (109,0–128,0) часа, не имевших спонтанных кровотечений на фоне профилактического введения 48,0 (40,0–54,0) МЕ/кг с интервалом 96 часов. Последнее обстоятельство стало основанием настоятельно рекомендовать соотносить по времени физическую нагрузку со временем снижения коагуляционной активности, близкой к 1%, и сохранить на предстоящий год профилактическую дозу 44,0 (25,0–57,0) МЕ/кг для пациентов четвертой группы ($p=0,078$; T-test) по сравнению с исходным значением.

Пациенты пятой группы, не имевшие кровотечений на протяжении года, через 48 часов после очередного введения профилактической дозы 58,0 (45,0–68,0) МЕ/кг имели остаточную активность ФVIII 1,25 (1,0–2,4)%. На введение 58,0 (45,0–68,0) МЕ/кг прирост активности ФVIII достиг 78,0 (65,0–118,0)%, а показатель восстановления 1,32 (1,2–2,0) % / МЕ $\times$ кг $^{-1}$, что было ниже, чем у пациентов первой ($p=0,013$) и третьей ($p=0,015$) групп. Низкая величина AUC_{Normal} 17,3 (9,5–25,0) мл $^{-1}\times$ час $\times$ кг ($p=0,0007$) коррелировала ($R=-0,54$; $p=0,021$) с повышенным клиренсом 4,76 (3,61–5,58) мл $\times$ час $^{-1}\times$ кг ($p=0,0002$) и коротким ($R=-0,44$; $p=0,035$) периодом полужизни 10,5 (9,4–11,5) ч ($p=0,001$). Кажущийся объем распределения 75,8 (49,8–83,0) мл $\times$ кг $^{-1}$ превышал таковой у детей первой ($p=0,041$) и третьей ($p=0,032$) групп. Расчетное время 65,0 (48,0–71,0) часа в достижении активности ФVIII 1% и расчетное время 56,0 (42–69,0)

часа достижения активности 2% превышали интервал времени 48 часов между введениями. Данное обстоятельство косвенно указывало на потенциальную возможность снижения профилактической дозы КФСК фактора VIII.

Пациенты 1, 3 и 5-й групп, не имевшие на протяжении года вторичной профилактики кровотечений, имели различный период полужизни введенного фактора VIII. Это указывало на то, что процессы элиминации фактора VIII у различных пациентов протекают по-разному, отражая индивидуальность каждого ребенка. Время достижения порогового значения активности фактора VIII 2% было больше или равно интервалу между профилактическими введениями. Для пациентов 2-й группы, у которых вторичная профилактика была осложнена спонтанными геморрагическими эпизодами, время достижения активности фактора VIII 2% было меньше, чем интервал между инъекциями. Для пациентов данной группы вместо сокращения интервала времени между профилактическими введениями и увеличения дней введения в течение года целесообразно увеличить профилактическую дозу, ориентируясь на время достижения порогового значения в 2%. В пользу данного тезиса указывает и то, что время достижения остаточной активности 2% превышало интервал между введениями очередной профилактической дозы для пациентов пятой подгруппы, не имевших спонтанных кровотечений, несмотря на худший фармакокинетический статус.

Фармакокинетические параметры пациентов четвертой группы, имевших геморрагические эпизоды, связанные с физической активностью, были такими же, как и у пациентов третьей группы, не имевших спонтанных кровотечений, включая расчетное время достижения остаточной коагуляционной активности, равной 2%. Данное обстоятельство стало основанием сохранить имевший место профилактический режим.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оригинальный метод, позволяющий рассчитать время достижения заданного порогового значения коагуляционной активности после введения исследуемой дозы концентрата фактора свертывания крови VIII. Кроме основных фармакокинетических параметров, необходимо определять расчетное время, на протяжении которого активность введенного фактора VIII снизится до 2%, что позволит принять обоснованное решение о повышении или снижении профилактической дозы КФСК фактора VIII.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003; 9 (Suppl. 1):101–110.
2. Collins P.W., Blanchette V.S., Fischer K., Bjorkman S. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 413–20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x
3. Collins P. W., Fischer K., Morfini M., Blanchette V.S. and Bjorkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011; 17: 2–10. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x

4. Björkman S., Berntorp E. Pharmacokinetics of Coagulation Factors. Clinical Relevance for Patients with Haemophilia. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(11):815-832.
5. Sven Björkman, Myung Shin Oh, Gerald Spotts et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood.* 2012; January 12: 119(2):612–618. doi:10.1182/blood-2011-07-360594 originally published From www.bloodjournal.org by guest on August 25, 2015. For personal use only.
6. Hay C.R, S. Broun P.V., Collins P.W. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Hemophilia Centre Doctors Organisation. *British. Journ. Haematol.* 2006;133:591–605.
7. Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1991; 66: 384–6.
8. Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. On behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Available at: <http://www.med.unc.edu/isth/ssc/communications/factor8and9/fviiipharmaco.pdf>, 2001: 1–9.
9. Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe haemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):269–275. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x [OpenUrlCrossRefMedline](#)
10. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost.* 2010;8:730–736. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03757.x

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: jenyadmitriev24@gmail.com